



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ ⑫ **Offenlegungsschrift**
⑯ ⑯ **DE 101 35 493 A 1**

⑯ Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/19

⑯ ⑯ Aktenzeichen: 101 35 493.2
⑯ ⑯ Anmeldetag: 20. 7. 2001
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 30. 1. 2003

DE 101 35 493 A 1

⑯ ⑯ Anmelder:
Krauskopf, Jobst, 29576 Barum, DE
⑯ ⑯ Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑯ ⑯ Erfinder:
Krauskopf, Jobst, 29576 Barum, DE; Elstner, Erich
F., Prof. Dr., 82194 Gröbenzell, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ ⑯ Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Hypercholesterinämie
⑯ ⑯ Offenbart wird die Verwendung einer Calciumverbin-
dung zur Behandlung von Hypercholesterinämie und/
oder zur Prophylaxe oder behandlung von durch Hyper-
cholesterinämie verursachten Krankheiten.

DE 101 35 493 A 1

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Hypercholesterinämie.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Eine der bedeutsamsten und häufigsten Erkrankungen in der westlichen Welt ist die Atherosklerose. Ihre Ätiopathogenese konnte zwar noch nicht vollständig geklärt werden, doch ist ein erhöhter Lipidblutspiegel, insbesondere die Hypercholesterinämie, d. h. ein erhöhter Cholesterinblutspiegel ($> 200 \text{ mg/dl}$), fraglos ein bedeutsamer Risikofaktor. Ein sinnvoller Ansatzpunkt für die Prophylaxe sowie in gewissem Umfang auch für die Therapie dieser Erkrankung und ihrer Folgen (Herzinfarkt, zerebrale und periphere Durchblutungsstörungen, u. a.) besteht somit darin, erhöhte Plasmalipidspiegel, insbesondere erhöhte Plasmacholesterinspiegel zu senken.

[0003] Als Plasmalipide kommen Neutralfette, Phospholipide, Cholesterin, Cholesterinester und freie Fettsäuren vor. Da Lipide wasserunlöslich sind, werden sie im Blut nicht in freier Form, sondern in Form sogenannter Lipoproteine, d. h. gebunden an Trägerproteine, transportiert. Die Lipoproteine werden unterteilt in Chylomikrone, Very-low-density-Lipoproteine (VLDL), Intermediate-density-Lipoproteine (IDL), Low-density-Lipoproteine (LDL) und High-density-Lipoproteine (HDL). Während die LDL als Hauptbestandteil Cholesterin aufweisen, besitzen die HDL einen besonders hohen Protein- und einen verhältnismäßig niedrigen Cholesteringehalt. Die HDL sind in der Lage, in Gefäßwände abgelagertes Cholesterin aufzunehmen und es an die IDL abzugeben.

[0004] Chylomikronen entstehen bei der Fettresorption in der Darmwand, gelangen dann auf dem Lymphweg ins Blut und geben nach Spaltung der Triglyceride durch die Lipoproteinlipase, den sog. Klärfaktor, Fettsäuren an das Fettgewebe (zur Speicherung) und an die Muskulatur (als Brennstoff) ab. Die verbleibenden Überreste (Remnants), die einen hohen Gehalt an Cholesterinestern aufweisen, werden nun an einen speziellen Rezeptor (Remnant-Rezeptor), der nur in Leberzellen vorkommt, gebunden und durch diesen in die Leberzelle eingeschleust. Das in die Leberzelle aufgenommene Cholesterin wird einerseits in Gallensäuren umgewandelt, die dann mit der Galle in den Darm abgegeben werden, andererseits zusammen mit Apoproteinen, Phospholipiden und Triglyceriden in Form von VLDL wieder in den Kreislauf eingeschleust.

[0005] Störungen im Lipidstoffwechsel äußern sich vor allem als Hyperlipoproteinämien, d. h. in einer Vermehrung einer oder mehrerer Lipoproteinfektionen im Plasma. Nach Art des hauptsächlich vermehrten Lipoproteins unterscheidet man nach Frederickson verschiedene Typen. Die Typen IIa, IIb und IV machen ca. 95% aller Hyperlipoproteinämien aus. Die primären Hyperlipoproteinämien Typ IIb und IIb, auch bezeichnet als familiäre xanthomatische Hypercholesterinämie bzw. Hypercholesterinämie mit Hypertriglyceridämie, beruhen vorwiegend auf einem autosomal dominant vererbten Mangel an LDL-Rezeptoren und einer dadurch bedingten Enthemmung der Cholesterinsynthese. Beide Typen sind mit einem hohen Atheroskleroserisiko verknüpft.

[0006] In gleicher Weise wie andere Arterien können auch die Koronararterie, und zwar vor allem die größeren Koronararterienäste, von einer Atherosklerose betroffen sein. Die Koronarsklerose, die zu einer Einengung der koronaren

Strombahn oder durch zusätzlich Thrombenbildung zu teilweisem oder vollständigem Verschluß von Koronararterienästen führt ist die wichtigste Ursache der koronaren Herzkrankheit. Als Risikofaktoren sind gesichert: Rauchen,

Übergewicht, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus. Bei der Prophylaxe sind diese Faktoren zu berücksichtigen. So muß unter anderem ein erhöhter Blutlipidspiegel insbesondere der Cholesterinblutspiegel gesenkt werden.

[0007] Colestyramin und Colestipol sind basische Ionen-austauscherharze, die eine hohe Affinität zu Gallensäuren besitzt. Nach oraler Gabe werden diese teilweise an das unlösliche, nicht resorbierbare Austauscherharz gebunden und mit den Fäzes ausgeschieden. Dadurch kann die wegen des enterohepatischen Kreislaufs normalerweise geringe Gallensäureausscheidung bis fast auf das Zehnfache gesteigert werden. Diese Substanzen haben sich jedoch aufgrund starker Nebenwirkungen wie Obstipation, Steatorrhoe, und anderer gastrointestinaler Beschwerden, sowie bei längerer Anwendung auch Hypovitaminosen der fettlöslichen Vitamine nicht bewährt.

[0008] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt nun darin, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die zur Behandlung von Hypercholesterinämie in der Lage ist.

Beschreibung der Erfindung

[0009] Es wurde überraschend gefunden, daß die Verabreichung einer Calciumverbindung zu einer Absenkung des Cholesteringehalts im Plasma führt. Somit kann die erfundungsgemäße Calciumverbindung verwendet werden zur Behandlung von Hypercholesterinämie und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch Hypercholesterinämie verursachten Krankheiten, insbesondere von Säugern, bevorzugt von Menschen. Beispiele der durch Hypercholesterinämie verursachten Krankheiten sind koronare Herzkrankheiten.

[0010] Das Calcium ist in der Lage, die über den enterohepatischen Kreislauf in den Darm gelangten Gallensäuren zu binden. Dadurch wird der Rücktransport in die Leber verhindert. Zum Aufrechterhalten des Gleichgewichts im enterohepatischen Kreislauf muß dadurch in der Leber vermehrt Cholesterin in Gallensäure umgewandelt werden. Es kommt zu einer Absenkung des Cholesteringehalts im Plasma. Calcium ist ein wichtiger Nährstoff für normales Wachstum und Entwicklung. Es hilft bei der Regulierung der Zellfunktion und ist ein unverzichtbarer Strukturaufbau des Knochens. Da der Körper Calcium nicht selbst herstellen kann, muss er es über die Ernährung aufnehmen. Etwa 25 bis 35% des durch die Nahrung aufgenommenen Calciums werden im Darm, überwiegend im Zwölffingerdarm und Leerdarm, absorbiert, die restlichen 65 bis 75% des zugeführten Calciums werden nicht genutzt und somit ausgeschieden. Somit stehen etwa 2/3 bis 3/4 des aufgenommenen Calciums zum Binden der Gallensäuren und somit zur Senkung des Cholesterinspiegels zur Verfügung. Die absorbierte Menge führt hingegen zur einer Verbesserung des Knochengerüsts und somit Vorbeugung von Osteoporose. Da es sich bei Calcium ausserdem um ein essentielles Element für den menschlichen Körper handelt sind die starken Nebenwirkungen wie z. B. bei den Anionentauscherharzen nicht zu erwarten.

[0011] Besonders vorteilhaft hat sich die Verwendung der Calciumverbindung in Form eines Salzes, bevorzugt in Form von Calcium-Lactat, insbesondere in Form von Calcium-L-Lactat erwiesen. Lactat ist das Salz der Milchsäure und existiert in der L-(+)-Form (rechtsdrehend), der D-(-)-Form und der DL-Form (Racemat). Calcium-Lactat zeich-

net sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit aus. Calcium-L-Lactat ist ein basisches Salz, das eine hohe Affinität zu Gallensäuren besitzt. Nach oraler Gabe wird es teilweise an das unlösliche, nicht resorbierbare Austauscherharz gebunden und mit den Fäzes ausgeschieden. Dadurch kann die wegen des enterohepatischen Kreislaufs normalerweise geringe Gallensäureausscheidung bis fast auf das Zehnfache gesteigert werden. Diese Substanzen haben sich jedoch aufgrund starker Nebenwirkungen wie Obstipation, Steatorrhoe, und anderer gastrointestinaler Beschwerden, sowie bei längerer Anwendung auch Hypovitaminosen der fettlöslichen Vitamine nicht bewährt.

net sich durch eine gute Löslichkeit aus. Dadurch kann das Calcium besser absorbiert werden, was die positive Auswirkung auf das Knochengerüst erhöht. Dadurch wird zwar der Anteil der im Darm absolut zur Verfügung stehenden Calciummenge verringert, dem kann jedoch einfach durch Erhöhung der aufgenommenen Menge entgegengewirkt werden. Außerdem ist die Calciummenge im menschlichen Körper ein kontinuierlicher Ausgleich zwischen Absorption und Ausscheidung. Das vermehrte aufgenommene Calcium wird somit zum größten Teil wieder ausgeschieden und kann möglicherweise die Gallensäurenbindung und somit -ausscheidung durch Wirkung von innen noch verstärken.

[0012] In einer weiteren erfundungsgemäßen Ausführungsform hat sich eine Mikroverkapselung der Calciumverbindung bzw. der daraus hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzung als besonders vorteilhaft gezeigt. Dabei wird die Verbindung zum Beispiel in einer Hülle aus einem Polysaccharid, wie z. B. Alginat, fest eingeschlossen. Damit der möglicherweise unverdauliche Hüllstoff eine Freisetzung der Verbindung nicht verhindert und dadurch eine ernährungsphysiologische Nutzung durch den Organismus unmöglich macht, kann eine verdauliche Komponente, wie z. B. Stärke der Umhüllung beigefügt werden. Durch geschickte Wahl und/oder Kombination der löslichen und unlöslichen Umhüllungskomponenten kann so die Abgabe der mikroverkapselten Calciumverbindung in verschiedenen Bereichen des Verdauungstrakts gezielt gesteuert werden. Eine abgestufte Freisetzung der Calciumverbindung im Darm, z. B. eine Freisetzung von 50 bis 80 Gew.-%, bevorzugt von 60 bis 70 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% der Calciumverbindung im Dünndarm, und eine Freisetzung von 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 30 bis 40 Gew.-%, insbesondere von 62,5 Gew.-% der Calciumverbindung im Dickdarm ist eine mögliche Art der gezielten Freisetzung. Ein weiterer vorteilhafter Effekt kann durch eine verlängerte Haltbarkeit durch Schutz der verkapselten Verbindung z. B. vor Umwelteinflüssen erzielt werden.

[0013] Die Calciumverbindung wird bevorzugt so dosiert, dass die tägliche Dosis zwischen 0,5 g und 2,0 g, bevorzugt zwischen 1,0 g und 1,5 g, am bevorzugtesten etwa 1,2 g Ca beträgt. Die Verabreichung geschieht Vorteilhafterweise in Dosierungen von einmal bis sechsmal täglich, wobei eine vier- bis sechsmal tägliche Dosis bevorzugt ist. Das tatsächliche Dosisintervall und die Dosismenge hängt jedoch ab von Faktoren wie z. B. Alter, Gewicht, und/oder Geschlecht, die von Individuum zu Individuum variieren können. Insbesondere bei Schwangeren und stillenden ist eine erhöhte Einnahmemenge der Calciumverbindung vorteilhaft. Ein zusätzlicher vorteilhafter Einfluß kann sich z. B. auch durch Einnahme des Präparats kurz vor oder während der Mahlzeiten ergeben. Bei der Verabreichung der des Präparats an Säger im allgemeinen erfolgt die Dosierung ebenfalls in Abhängigkeit von Tierart und Gewicht.

[0014] Erfundungsgemäß kann die Calciumverbindung verwendet werden zur Herstellung von Lebensmitteln, wie z. B. diätetischen Lebensmitteln und/oder Nahrungsergänzungsmitteln, wodurch diese die Eigenschaft erhalten, daß sie bei oraler Verabreichung eine Absenkung des Cholesteringehalts bewirken können. Beispiele für derartige Lebensmittel sind mit der Calciumverbindung angereicherte Milchprodukte oder Fruchtsäfte.

sterinämie verursachten Krankheiten.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Calciumverbindung Calcium-Lactat, insbesondere Calcium-L-Lactat ist.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin die Zusammensetzung mikroverkapselt ist.
4. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Zusammensetzung zur oralen Gabe dient.
5. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, worin die tägliche Dosis zwischen 0,5 g und 2,0 g, bevorzugt zwischen 1,0 g und 1,5 g, am bevorzugtesten 1,2 g Ca beträgt.
6. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Krankheiten koronare Herzkrankheiten sind.
7. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Calciumverbindung durch Fermentation gewonnen wird.
8. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Zusammensetzung ferner Zusatzstoffe enthält, die zur Herstellung von Lebensmitteln, insbesondere diätetischen Lebensmitteln, oder Nahrungsergänzungsmitteln geeignet sind.
9. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Zusammensetzung ferner pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe und/oder Trägermaterialien umfaßt.
10. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die Zusammensetzung in fester Form als Lutschtablette, Pulver oder Granulat, oder in flüssiger Form als Sirup oder Saft vorliegt.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Calciumverbindung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Hypercholesterinämie und/oder zur Prophylaxe oder Behandlung von durch Hyperchole-

- Leerseite -